Ein Beitrag zur Resorption des Chinins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Else Reis
aus Amberg

1937/188

Ein Beitrag zur Resorption des Chinins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Else Reis
aus Amberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 34.

Buch- und Verlagsdruckerei Ig. Forstner, Oberviechtach (Opf.)
1937.

Referent: Professor Dr. med. et phil. Konrad Schübel.
Dekan: Geheimrat Professor Dr. Jamin.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Disposition.

A: Einleitung:

Ueber die Herzwirkung des Chinins und seine Resorptionsbedingungen. Hinblick auf die lokale Wirkung des Chinins.

B. Hauptteil:

I. Versuchsmethodik.

II. Experimenteller Teil:

1. Versuche mit Chinin. hydrochlor.
2. Versuche mit Solvochin.
3. Versuche mit Cardiazol-Chinin.
4. Versuche mit Coramin-Chinin.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

C: Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533908_0181

Einleitung:

Das Chinin nimmt unter den Pflanzenalkaloiden eine Sonderstellung ein. Während die anderen Alkaloide meist schärfer abgegrenzte Angriffspunkte im Organismus haben, ist Chinin ein universales Protoplasmagift, das bei entsprechender Konzentration alle Zellen vernichtet. Die hohe Empfindlichkeit mancher Krankheitserreger gegen Chinin in Konzentrationen, die vom Wirtskörper gut vertragen werden, begründet seinen Gebrauch bei gewissen Infektionskrankheiten, insbesondere bei Malaria, Pneumonie etc. Bei der Einwirkung auf die lebende Zelle erfolgt zunächst eine vorübergehende Steigerung der Aktivität des Protoplasmas, dann Abnahme der Lebensäußerungen und schließlich völliges Absterben. Die Aufnahme des Chinins kann per os, per Klysma, subcutan, intramuskulär und intravenös erfolgen.

Unabhängig von der Art und Zufuhr wird das Chinin bei Analyse der Organe in der Leber, den Nieren und Nebennieren gefunden, besonders stark angereichert im endothelialen System von Leber und Milz und in den Kapillarräumen des Herzens, der Lunge und des Gehirns; am wenigsten Chinin findet sich in der Muskulatur.

Das Chinin wird nach intravenöser Zufuhr verhältnismäßig schnell ausgeschieden; dagegen nach intramuskulärer und subcutaner Verabfolgung erheblich langsamer. Nach peroraler Darreichung des Chinins benötigt seine Ausscheidung eine noch viel längere Dauer.

Ueber diese Verhältnisse stellte Boecker (1) auf Grund seiner Untersuchungen folgende Hypothese auf:

1.) nach intravenöser Injektion sinkt die zunächst hohe Konzentration des Chinins im Blute sehr schnell, innerhalb weniger Minuten ab, infolge des geringen „Haftdruckes" des Chinins im Gesamtblut. Dieses Sinken des Chininspiegels im Blut sei auf die Speicherung im Gewebe zurückzuführen, bis zum Eintritt eines Gleichgewichtes zwischen Blut und Gewebe. Nebenher läuft von Anfang an die Zerstörung des Chinins in der Leber und seine Ausscheidung durch die Niere. Nach Eintritt des Gleichgewichtes ziehen Leber und Niere Chinin nur sehr langsam aus dem Blut, wohin — entsprechend dem hierbei entstehenden Gefälle — das im Gewebe gespeicherte Chinin nachströmt.

2.) Per os geht die Resorption langsam vor sich; Chinin ist dabei im Blut bis zur 25. Stunde nach der Verabfolgung nachweisbar.

3.) Nach subcutaner und intramuskulärer Injektion müsse man mit einem Depot rechnen, von dem aus Chinin lange Zeit ins Blut einströme. Doch werden anfangs auch höhere Konzentrationen im Blute erreicht, was Boecker durch den mechanischen Flüssigkeitsdruck bei der Injektion erklären will.

Der langsame Abbau der Depots zeigt sich in der enorm verlängerten Ausscheidungskurve. Charkin (2) untersuchte die Chininablagerung an der Stelle der Injektion bei intramuskulären Injektionen und fand, daß der Gehalt an Alkaloid im Depot sehr langsam abnimmt. Erst 24 Tage nach der Injektion sank der Gehalt im Depot unter 10% der eingeführten Chininmenge ab. Das Schicksal intramuskulärer und subcutaner Chinindepots wird durch die Eigenschaft des Chinins als eines allgemeinen Zell- und Protoplasmagiftes (es fällt z. B. Blutserum) mitbestimmt. Chinin verursacht nämlich auch lokale Gewebsschädigungen, wenn konzentriertere Lösungen injiziert werden. Es kommt dabei manchmal zu schmerzhaften Infiltraten, wie Saphra (3) im Selbstversuch gezeigt hat.

Aus einer Mitteilung von Gangier (4) ist zu entnehmen, daß die, bei intravenöser Injektion versehentlich in das Unterhautzellgewebe gelangten Chininlösungen, zu Infiltraten und eventuell sogar zu Nekrose führen können.

Bottema (5) hat verhältnismäßig oft Abszesse nach intraglutäalen Chininjektionen beobachtet.

Dudgeon (6) berichtet über schwere Schädigungen bei Mensch und Tier nach intramuskulärer und subcutaner Injektion von Chinin. Beim Frosch sah er sogar noch bei Injektion einer nur 0,4%-Lösung schwere Muskelnekrosen. Allerdings verwandte er hier das Chininbihydrochlorid, dessen saure Reaktion er für die eingetretenen Schäden mit verantwortlich machte. Santesson (7) fand, daß schon sehr verdünnte Chininlösungen die Muskulatur verändern können; sie wird unerregbar, zusammengezogen, weißlich, starr, teigig und leicht zerreißbar.

Da nun Chininlösungen einen koagulierenden Einfluß auf Eiweißlösungen haben, fragt es sich, ob das Chinin an denjenigen Stellen, wo es mit lebenden Zellen in Berührung kommt, nicht gleich gebunden und an der Resorption verhindert wird. Hiefür spricht z. B. die oben erwähnte Mitteilung von Charkin (2) über das Chinindepot an der Stelle der In-

jektion bei intramuskulärer Gabe. Ganz besonders steht diese Frage zur Diskussion bei hochkonzentrierten Lösungen von Chinin, die durch Zusatz von Harnstoff, Urethan, Antipyrin erhalten werden können. Man erhofft von diesen Lösungen eine leichte Resorption größerer Chininmengen. Es ist auch hier über lokale Schädigungen berichtet worden. Manche Autoren vertreten jedoch den Standpunkt, daß die nach Chinininjektionen auftretenden Schmerzen, Reizerscheinungen und Nekrosen mit Abzeßbildung auf eine zu stark sauere Reaktion der Lösungen zurückzuführen sei. Deshalb soll angeblich eine Chininlösung, die auf das P_h der Gewebe eingestellt ist, keine örtlichen Schäden machen; eine solche ist das Solvochin, mit einem Gehalt von 25% Chinin.

Die Resorptionsverhältnisse von solchen konzentriereten Chininlösungen sollten an einem einfachen biologischen Modell untersucht werden. Hiezu wurde der Frosch gewählt. Eine Resorption größerer Mengen Chinins von einem subcutanen Depot aus müßte sich am Herzen durch die bekannten Wirkungen auf seine Tätigkeit manifestieren

Die Wirkung des Chinins auf das Herz ist von Santesson (7) mit der Anordnung nach Dresser (8) am isolierten Froschherz untersucht worden. Es fand nie eine Erhöhung der Muskelleistung wie am Skelettmuskel, sondern stets eine Verminderung statt. Die absolute Kraft des Herzens wurde durch Chinin auch in kleineren Gaben (1 : 50 000) konstant herabgesetzt, nach der Vergiftung trat völlige Erholung ohne positiv inotrope Nachwirkung ein.

Am ganzen Tier wird durch hinreichend große Gaben Chinin der gesamte Kreislauf geschädigt. Es handelt sich hierbei um eine periphere Herz- und Gefäßwirkung, denn Vagus- und Depressordurchschneidung ändern am Gesamtbild nichts. Der Blutdruck wird gesenkt, der Herzschlag wird unregelmäßig, häufig kommt es zu Gruppenbildungen. Alle Funktionen des Herzens werden herabgesetzt: die Frequenz nimmt ab, die Reizbarkeit wird vermindert und die Energie der Kontraktionen verringert.

Es war also zu erwarten, daß sich die Chininwirkung am Herzen des Frosches nach Injektion einer großen, mehrfach tödlichen Menge in einer fortschreitenden Herabsetzung der Herztätigkeit bis zum endlichen Stillstand zeigen würde. Der Ablauf der Vergiftung gestattete dann gewisse Rückschlüsse auf die Geschwindigkeit der Resorption des injizierten Chinins.

Es sollte zunächst untersucht werden, ob bei verschiedenen Chininpräparaten mit verschiedenen Lösungsvermittlern ein Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit festgestellt werden konnte. Bei den hiezu unternommenen Versuchen zeigte sich aber, daß die Resorption des Chinins gleichgültig in welcher Form verabreicht, überhaupt nicht stetig vor sich geht. Deshalb wurde dann weiter untersucht, wie sich die Resorptionsverhältnisse des Chinins bei Verabfolgung bestimmter Dosen in unterschiedlichen Konzentrationen gestalten.

Hauptteil:

I. Versuchsmethodik:

Die Versuche wurden am gefensterten, narkotisierten Landfrosch ausgeführt; die Versuchsanordnung war folgende: Das Tier wurde gewogen, bekam stets 0,02 ccm einer 20%-Urethanlösung pro g Frosch in den Bauchlymphsack injiziert. Nach 20—30 Minuten wurde das Herz nach H. Führner (9) folgendermaßen präpariert: Das Tier wird auf den Rücken gelegt, der Hautschnitt von einer Vorderextremität zur anderen gelegt, der zweite senkrecht zum ersten, in dessen Mitte; die Urethanlösung im Brustlymphsack wird mit Ringerlösung ausgespült, um eine direkte Einwirkung auf den Herzmuskel zu vermeiden. Der knorpelige Teil des Brustbeins wird mit Pinzette gefaßt und an der Grenze zwischen knorpeligen und knöchernem Teil gespalten, ein Teil des knöchernen Brustbeins wird abgetragen. Der Thoraxschnitt klafft, das Herz wird sichtbar; da es noch im Herzbeutel eingeschlossen ist, wird dieser mit einer feiner Pinzette am unteren Ende erfaßt und nach oben hin eröffnet; der pulsierende Herzventrikel kann durch geringen Druck herausgepreßt werden und liegt frei. Die Herzspitze wird mit einer feinen, aus Federdraht gebogenen Herzklammer (serrefine) erfaßt; an dieser ist mit einem Faden ein Hacken befestigt, der in eines der Löcher am Schreibhebel eingehängt wird. Die rythmischen Bewegungen des Schreibhebels werden auf der berußten Papierfläche des Kymographions aufgezeichnet. Die Chininlösung wird jeweils in beide Schenkellymphsäcke verteilt injizieret. Die zunächst versuchte Applikation des Chinins in den Rückenlymphsack erwies sich als unbrauchbar für den vorliegenden Zweck, es kam nämlich auch bei schwächeren Konzentrationen zu einer starken Dorsalflexion, infolge der Kontrakturwirkung des Chinins auf die Rückenmuskeln. Hierdurch wurden Bauchorgane, meist die Leber, neben dem Herzen aus dem Fenster herausgedrängt, die Arbeit des Herzens infolgedessen schwer behin-

dert, die großen Gefäße abgeklemmt. Trotz einiger Nachteile mußte deshalb die Injektion in die Schenkellymphsäche beibehalten werden. Die verwendeten Frösche waren mit wenig Ausnahmen männlichen Geschlechts, ihr Körpergewicht lag zwischen 20—35 g, Durchschnitt 25,7 g.

II. Experimenteller Teil:

Folgende Präparate wurden untersucht:

1.) Chinin. hydrochlor: zur Anwendung kamen 2,5%ige 2%, 1,25%, 1% Lösungen in destilliertem Wasser.

2. Solvochin:

Solvochin ist eine 25% Chininlösung (Base) mit Antipyrin als Lösungsvermittler. Es wurde sowohl die Originallösung verwendet, als auch Verdünnungen (mit aqua dest. hergestellt) mit einem Chiningehalt von 12,5%, 5%, 2,5% und 1,25%.

3. Eine Lösung von Chinin.hydrochlor. in Coramin.

Coramin ist eine 25%-Lösung von Pyridin-ß-carbonsäurediäthylamid, die Originallösung enthielt im ccm 250 mg Chininbase; außerdem kamen Verdünnungen dieser Lösung mit Wasser zur Verwendung mit einem Prozentgehalt von 12,5%, 5%, 2,5%, und 1,25% Chininbase.

4. Cardiazolchinin:

eine Lösung, die im ccm 0,1 g Cardiazol (Pentamethylentetrazol) und 0,25 g Chinin. lacticum gleich rund 0,2 g Chininbase enthält. Sämtliche Angaben über die verabreichten Chininmengen bei den nachstehend beschriebenen Versuchen beziehen sich ausschließlich auf Chininbase. Alle Präparate wurden in verschiedenen Mengen injiziert. Um den Einfluß der Konzentration der injizierten Chininlösungen auf ihre Resorption zu untersuchen, wurden die einzelnen Dosen auch in verschiedener Konzentration verabreicht.

Für die Wahl der Konzentration ergab sich allerdings eine Beschränkung einerseits durch das größte Volumen, das sich bei Fröschen noch in die Schenkellymphsäcke injizieren läßt (etwa 1 ccm) und andererseits durch das geringste Volumen (0,1 ccm) das noch ohne zu große Fehler abgemessen werden kann.

Die in den Versuchen benützten Dosen und Konzentrationen (bezogen auf Chininbase) der einzelnen Präparate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Es wurden verabreicht in	mg Chininbase pro g Frosch:					
% Lösung	5,0	2,5	1,0	0,5	0,3	0,25
Chinin.hydrochl.	—	—	2,5%	2,5-2%	2,5-1,25%	1,0%
Solvochin	25%	25-12,5%	12,5-5-2,5%	2,5%	2,5-1,25%	—
Coramin-Chinin.	25%	25-12,5%	12,5-5-2,5%	2,5%	2,5-1,25%	—
Cardiazol-Chin.	20%	20-10%	10-5-2,5%	2,5%	2,5-1,25%	—

Es wurden also Dosen von der einfach tödlichen (0,25 bis 0,3 mg) Chinin pro g Frosch bis zu ihrem Vielfachen verabreicht.

1.) Versuche mit Chinin. hydrochlor.

In 7 Versuchen wurde bei verschiedenen Konzentrationen die Einwirkung des Chinins auf das gefensterte Froschherz bestimmt. Das Ergebnis war folgendes: schon einige Minuten nach der Injektion trat eine starke Abnahme der Pulsfrequenz ein; bei 0,5 mg/g (2,0%-Lösung) zeigte sich z. B. schon nach 20 Minuten eine Abnahme der Frequenz um 50% von 43 auf 21; die Kontraktionen wurden dann meist auch sehr klein; der Ventrikel entleerte sich kaum mehr, das Herz stand fast still; 8—10 Kontraktionen erfolgten in der Minute. Dieser Zustand dauerte jedoch nur kurze Zeit. Die Frequenz nahm schon nach einigen Minuten wieder zu, auch die Größe der Kontraktionen nahm wieder zu, das Herz erholte sich wieder nach ca. 1 Stunde. Zum Belege vorstehender Ausführungen führe ich folgendes Versuchsprotokoll an:

Versuch 53. 31. 1. 34.

Temp. masc. 25 g; 0,5 ccm Urethan in den Bauchlymphsack; nach 30' Urethaneinwirkung wird das Herz präpariert.

15^{09} Injektion von 1 mg Chinin/g Frosch (in 2,5 %-Lösung) als Chin. hydrochl.

15^{10} Reg. an; 36 Kontraktionen pro Minute.

15^{15} 18 Kontraktionen pro Minute.

15^{16} Kontraktionen werden ganz klein und unregelmäßig, das Herz steht fast still.

15^{25} 12 Kontraktionen
15^{40} 16 Kontraktionen auch die Amplitude nimmt wieder zu.
16^{30} Reg. ab; Amplitude ½ wie zu Beginn. (Siehe Kurve 1.)

2. Versuche mit Solvochin:

Bei einer Chinindosis von 5,0 mg/g (25% bis 1,0 mg/g) (2,5%) waren die Vergiftungserscheinungen schwerer als bei geringeren Dosen: schon nach einigen Minuten nahm die Zahl der Kontraktionen ab, das Herz stand still oder fast still; bei 5,0 mg/g 25% war z. B. schon nach 2' die Frequenz von 25 auf 17 gesunken. Das Herz stand einige Minuten vollständig still, es waren nur mehr Vorhofskontraktionen deutlich. In allen Fällen erholte sich das Herz jedoch wieder nach 50', 1 Stunde oder spätestens 1¼ Stunden nach der Injektion. Die Kontraktionen wurden wieder größer, auch die Frequenz nahm zu. Zum Beleg der Ausführungen diene folgendes Versuchsprotokoll:

Versuch 11. 15. 11. 33.

Temp. masc. 35 g; 0,7 ccm Urethan 17^{05}.
Frosch erhält 2,5 mg/g in 12,5%-Lösung Solvochin.
17^{40} Injektion.
17^{45} Reg. an; 24 Kontraktionen pro Minute.
17^{50} 14 Kontraktionen pro Minute.
Die Kontraktionen sind schon deutlich kleiner, besonders die Systole ist sehr gering.
17^{51} 20 Kontraktionen.
17^{53} Das Herz kontrahiert sich kaum mehr.
18^{30}: Kontraktionen werden deutlich größer, auch die Frequenz nimmt zu.
19^{30}: Pulszahl 14; kräftige Aktion. Amplitude wie zu Beginn.
(Siehe Kurve 2 (11).

In einigen Versuchen wurde nun, nachdem das Herz sich vollständig erholt hatte, erneut die gleiche Dosis Chinin wie zu Beginn des Versuches, auf beide Schenkellymphsäcke verteilt, also an der gleichen Stelle injiziert. Diese Injektion hatte jetzt jedoch keinerlei Einfluß, weder auf die Größe der Ausschläge noch auf die Zahl der Kontraktionen. Das Herz erholte sich unbehindert durch diese zweite Injektion weiter, die Amplituden wurden größer, die Frequenz nahm weiter zu. Zum Beleg der Ausführungen folgendes Versuchsprotokoll:

Versuch 14. 20. 11. 33.

Temp. masc. 26 g. 15 Uhr 0,52 ccm Urethan.

Frosch bekommt 2,5 mg Chinin/g in 12,5%-Lösung Solvochin.

15^{40} Injektion; 15^{41}: Reg. an; 34 Kontraktionen pro Minute
15^{45}: 22 Kontraktionen pro Minute.
Puls ist unregelmäßig und sehr klein.
16 Uhr: Pulszahl 16
16^{05}: „ 12
16^{10}: „ 16
16^{15}: „ 18
16^{30}: Herz hat sich wieder vollständig erholt; die Zahl der Kontraktionen beträgt 24; sie sind regelmäßig, Amplitude wie zu Beginn.
16^{31}: Reg. unterbrochen;
16^{32}: Injektion der gleichen Dosis Chinin wie zu Beginn in den Oberschenkellymphsack.
16^{34}: Reg. wieder an.
16^{45}: Kontraktionen sind ganz regelmäßig, und sehr groß; Frequenz und Amplitude nimmt dauernd zu.
17^{15}: Reg. ab, regelmäßige, kräftige Tätigkeit. (Kurve 3. (14).

Im Versuch 13 wurde diese zweite Injektion schon 8 Minuten nach der ersten gemacht, zu dem Zeitpunkt, als das Herz fast vollständig still stand und die Kontraktionen ganz minimal waren. Trotz dieser Injektion erholte sich das Herz vollständig wie in den anderen Versuchen. Sonach muß durch die erste Chinininjektion eine Sperre für die Resorption der zweiten Chinininjektion gesetzt worden sein.

Eine zweite Injektion ist dagegen wohl wirksam, wenn sie an einer Körperstelle gemacht wird, wo die Resorption nicht gestört ist. Durch die erste Injektion in den einen Oberschenkel scheint nämlich auch die Resorption aus dem anderen bei der zweiten Injektion stark gehemmt zu sein. Das könnte durch Thrombosierung der großen Venen verursacht sein. Deshalb wurde in dem folgenden Versuch die erste Injektion in den Oberschenkel, die zweite in den Kehllymphsack gemacht.

Temp. masc. 27 g.
9^{30} 0,54 ccm Urethan.
10^{25} Reg. an. Puls 52.
10^{30} Injektion von 1,0 mg Chinin/g in 12,5%-Lösung Solvochin in den rechten Oberschenkel.

10^{31} Reg. an.
10^{33} Puls 45.
10^{36} Puls 39.
10^{39} Herz diastolisch, Puls 27.
10^{42} Amplitude nimmt ab, Entleerung mangelhaft, Puls 20.
10^{51} Puls 19.
10^{54} Puls 18.
11 Uhr: Amplitude wird größer, Puls 20.
11^{21} Puls 27.
11^{42} Puls 28.
11^{46}: Reg. ab; Injektion von 1,0 mg Chinin/g in 12,5%-Lösung Solvochin in den Kehllymphsack.
11^{47} Reg. an.
11^{48} Puls 28
11^{51} Puls 24.
11^{57} Puls 20; Amplitude nimmt ab.
12^{12}: mangelhafte Entleerung des Ventrikels, Puls 14.
12^{15} Amplitude wird wieder größer, Puls 15.
12^{27} Amplitude ist normal groß, Puls 16.
13^{01} Reg. ab, Puls 14.

Bei der zweiten Hälfte der Versuche mit Solvochin mit einer Dosis von 1,0 mg/g (5,0%) — 0,3 mg/g (1,25%) war die Wirkung auf das Herz eine wesentlich geringere. Das Herz kam in keinem der Versuche zum Stillstand, die Einwirkung auf die Amplitude war in allen Fällen eine geringere. Wohl zeigte sich bei den ersten Versuchen eine starke Herabsetzung der Pulsfrequenz. Das Herz erholte sich in allen Fällen vollständig nach ¾—1 Stunde.

Versuchsprotokoll:

Versuch 18. 27. 11. 33.

Temp. masc. 25 g; 11^{05}: 0,50 ccm Urethan.
Frosch erhält 1 mg Chinin/g in 5%-Lösung Solvochin.

11^{45} Injektion.
11^{46} Reg. an; Puls 34
11^{55} „ 24; Kontraktionen werden etwas kleiner.
12^{01} „ 16
12^{12} „ 15
12^{20} „ 14
11^{30} „ 18
12^{40}: Herz erholt sich wieder;
12^{55} Reg. ab, Zahl der Kontraktionen 24 (Kurve 4. (18).)

3. Versuche mit Cardiazol-Chinin:

Bei den Versuchen mit Cardiazol-Chinin zeigt sich ebenfalls bei höheren Chiningaben ein abweichendes Ergebnis von dem bei kleineren Dosen.

Bei einer Konzentration von 5,0 mg/g 25%—1,0 mg/g 2,5% tritt schon nach einigen Minuten eine sehr starke Beeinflussung der Amplitude und der Frequenz der Kontraktionen ein. Bei 1,0 mg/g 2,5% war z. B. schon nach 5 Minuten die Pulsfrequenz von 30 auf 8 abgesunken und das Herz stand schon nach relativ kurzer Chinineinwirkung vollständig still. Der Ventrikel kontrahierte sich nicht mehr. Nur mehr vereinzelte Vorhofskontraktionen waren sichtbar. Nach 30—60 Minuten erholte sich jedoch das Herz in allen Fällen wieder. Die Amplitude nahm zu, die Frequenz wurde größer.

Versuchsprotokoll:

Versuch 29. 10. 1. 34.

Temp. masc. 23 g. 14^{45}: 0,46 ccm Urethan.

Frosch bekommt 1 mg/g Chinin in 5%-Lösung, in Form von Cardiazol-Chinin.

15^{35}: Injektion. 15^{40}: Reg. an. Puls 30.

15^{45}: Puls 20. Die Kontraktionen werden schon deutlich kleiner.

15^{50}: Pulszahl 10.

15^{52}: nur mehr einzelne Kontraktionen.

16 Uhr: Herz kontrahiert sich nicht mehr, steht still in Diastole.

16^{05}: Pulszahl 2 pro Minute.

16^{15}: Pulszahl 6 pro Minute.

16^{20}: Pulszahl 14 pro Minute.

16^{35}: 16 Kontraktionen pro Minute.

16^{37}: Reg. ab; Amplitude ½ der Größe wie zu Beginn. Zahl der Kontraktionen 20. (Kurve 5. (29).)

Bei 0,5 mg/g 2,5% Cardiazolchinin — 0,3 mg/g 1,25% war die Einwirkung auf die Größe der Amplituden wieder eine geringere. Lediglich die Zahl der Kontraktionen wurde wesentlich beeinflußt.

Versuchsprotokoll:

Versuch 35. 15. 1. 34.

Temp. masc. 27 g; 9^{05}: 0,54 ccm Urethan.

Frosch erhält 0,3 mg Chinin in 1,25%-Lösung in Form von Cardiazol-Chinin.
9^{35}: Injektion.
9^{36}: Reg. an; 36 Kontraktionen pro Minute.
9^{40}: 26 Kontraktionen pro Minute.
9^{45}: 16 Kontraktionen pro Minute.
9^{50}: Kontraktionen sind etwas kleiner, 14 pro Minute.
9^{55}: 10 Kontraktionen pro Minute.
10 Uhr 8 Kontraktionen pro Minute.
10^{05}: 8 Kontraktionen pro Minute.
10^{10}: 10 Kontraktionen pro Minute.
10^{15}: Kontraktionen werden größer, 16 pro Minute.
10^{30}: 20 pro Minute.
10^{32}: Herz hat sich erholt, Amplitude ¾ so groß wie zu Beginn. (Siehe Kurve 6.)

4. Versuche mit Coramin-Chinin:

Auch bei den Versuchen mit Coramin-Chinin erfolgte die Wirkung auf die Größe der Amplituden und die Zahl der Kontraktionen des Herzens sehr rasch. In Versuch 36 z. B. trat bei 5,0 mg/g 25% schon nach drei Minuten eine Pulsverlangsamung von 24 auf 2 Kontraktionen pro Minute ein. Bei der gleichen Dosis trat aber bei einem anderen Versuch erst nach etwa 30' und vorhergehender zunehmender Pulsverlangsamung langedauernder Stillstand des Herzens ein. Das Herz erholte sich jedoch in allen Fällen meist nach 40', 1 Stunde oder spätestens nach 90'.

Versuchsprotokoll:

Versuch 40. 17. 1. 34.

Temp. fem. 25 g. 17 Uhr: 0,5 ccm Urethan.
Frosch erhält 1 mg Chinin/g in 12,5%-Lösung Coramin-Chinin.
17^{25}: Injektion. 17^{30}: Reg. an; 36 Kontraktionen pro Minute.
17^{40}: 16 Kontraktionen pro Minute. Die Kontraktionen sind schon deutlich kleiner.
17^{45}: Pulszahl 10.
^{50}: Kontraktionen sind ganz unregelmäßig; das Herz steht still; von 17^{50}—18^{30} nur einzelne Kontraktionen, der Ventrikel kontrahiert sich ganz gering.
18^{30}: Pulszahl 10.
18^{45}: Pulszahl 12; Reg. ab.
(Siehe Kurve 7. (40.).)
Die Amplitude war ⅓ wie zu Beginn.

Bei der Kombination von Coramin mit Chinin war nun nach der Injektion kleinerer Dosen der Unterschied in den Ergebnissen auffallender. Die Amplitudengröße wurde nur ganz vorübergehend und äußerst gering beeinflußt, während in allen Versuchen eine deutliche Pulsverlangsamung eintrat. Offenbar handelt es sich hier doch um einen gewissen Antagonismus zwischen Coramin und Chinin.

Versuchsprotokoll:

Versuch 48. 24. 1. 34.

Temp. masc. 25 g; 10^{30}: 0,5 ccm Urethan.

Frosch bekommt 0,3 mg Chinin/g in 1,25%-Lösung Coramin-Chinin.

10^{54}: Injektion:

10^{55}: Reg. an; Pulszahl 34.

11 Uhr: Pulszahl 24.

11^{05}: Pulszahl 18.

Die Kontraktionen werden etwas kleiner.

11^{15}: Pulszahl 18.

Die Kontraktionen werden wieder größer.

11^{25}: Pulszahl 20.

11^{45}: Pulszahl 24; Reg. ab.

(Kurve 8. (48.).)

III. Besprechung der Versuchsergebnisse:

Die Resorption des Chinins aus verdünnten und konzentrierten Lösungen erfolgt nach subcutaner Injektion beim narkotisierten Frosch fast in allen Fällen. Von den 51 Versuchen wurden:

7 mit Chinin. hydrochl.
20 mit Solvochin.
11 mit Cardiazol-Chinin
13 mit Coramin-Chinin ausgeführt.

Nur in 2 Fällen wurde keine Wirkung nach der Injektion beobachtet und zwar in Versuch 8:

2,5 mg Chinin/g Frosch in 12,5%-Lösung Solvochin; nach 2 3/4 Stunden waren die Kontraktionen wie zu Beginn des Versuches

und in Versuch 43:

2,5 mg Chinin/g Frosch in 25% Coramin-Chinin; nach 3 Stunden war sowohl die Amplitude als auch die Zahl der Kontraktionen wie zu Beginn.

Unter den übrigen Fällen kam es 7 mal nicht zur Erholung des geschädigten Herzens. Diese Fälle betrafen nur Dosen von 1,0 und 5,0 mg/g, also nur die höheren, sind aber unter diesen regellos verteilt. Es ist also anzunehmen, daß eine höhere Dosis für eine irreversible Vergiftung notwendig ist, deren Eintritt aber von individuellen Faktoren abhängig zu sein scheint. Die typische Erholung mit Zunahme der Größe der Amplitude und der Zahl der Kontraktionen trat in 42 Fällen ein.

Die primär eingetretenen Schäden waren Pulsverlangsamung, Irregularität und Amplitudenabnahme. Das regelmäßigste Symptom war die Frequenzabnahme; sie trat in allen Fällen ein. Eine Amplitudenabnahme zeigte sich in 38 von 42 Versuchen. Die Irregularität dagegen war nur in 26 von 42 Fällen vorhanden und trat nur mit Amplitudenabnahme gleichzeitig auf.

Auffallend ist, daß bei Coramin Irregularität viel seltener vorkam, als bei den anderen Mitteln. Dieses Verhalten gibt einen Hinweis auf den Antagonismus Coramin-Chinin.

Irregularität wurde beobachtet:

bei Coramin-Chinin in 3 von 10 Versuchen
bei Cardiazol-Chinin in 9 von 10 Versuchen
bei Solvochin in 11 von 16 Versuchen
bei Chinin. hydrochlor. in 3 von 6 Versuchen.

Bei Cardiazol-Chinin war auch die Erholung durchschnittlich eine bessere als nach den anderen Präparaten.

Bei den meisten Versuchen zeigten sich zwar nach größeren Dosen Chinin auch stärkere Vergiftungserscheinungen; es war jedoch in einigen Versuchen trotz hoher Gaben Chinin die Vergiftung gering, wie ja die beiden Fälle mit völligem Mangel jedes Vergiftungssymptoms große Dosen, nämlich 2,5 mg betrafen.

28 mal wurde eine allseitige,

14 mal eine teilweise,

7 mal keine Besserung beobachtet.

Die Amplitudenabnahme wurde am regelmäßigsten gebessert, nämlich 37 mal und nur einmal nicht.

Frequenzabnahme und Irregularität wurden etwa in gleicher Häufigkeit gebessert, nämlich:

Frequenzabnahme 33 mal unter 42 Versuchen
Irregularität 22 mal unter 26 Versuchen.

Bei den schweren Vergiftungen mit Frequenz-, Amplitudenabnahme und Irregularität wurde die Frequenzabnahme seltener gebessert als bei den leichteren Vergiftungen, die keine Irregulärität aufweisen. Die Frequenzabnahme ist das empfindlichste Symptom, das durch die Chininvergiftung ausgelöst wird, es ist aber auch am schwersten zu beheben. Die Herabsetzung der Pulszahlen auf 50% des Ausgangswertes ist meist bleibend, nur Herabsetzung unter 50% wird gewöhnlich ausgeglichen.

Irregularität fand sich vorwiegend nach größeren Dosen Chinin, gewöhnlich kombiniert mit schwerer Frequenzabnahme.

Ein Stillstand der Herztätigkeit trat in 11 Fällen ein. Die Stillstände waren aber von ganz verschiedener Dauer; angefangen von den Fällen, wo es zweifelhaft ist, ob man noch von Verlangsamung oder schon von Stillstand sprechen soll bis zu dem Fall, wo nach einem Stillstand von rund 2 Stunden die Herztätigkeit wieder einsetzte. (Versuch 13.)

Aus den Versuchsprotokollen ergibt sich, daß der Grad der Erholung nicht mit dem Grad der primären Schädigung streng zusammenhängt.

In 4 Fällen trat nur am nervösen Apparat des Herzens ein Schaden auf, in allen anderen dagegen, also nahezu mit völliger Gesetzmäßigkeit zeigte sich eine Beeinträchtigung auch des muskulären Apparates in einer Abnahme der Amplitudenhöhe. Bei kleineren Dosen war die Abnahme der Amplitudenhöhe geringer als bei größeren. Im allgemeinen ergab sich, daß die Störungen am muskulären Apparat (Amplitude) leichter zurückgehen als die am nervösen Apparat (Frequenzverlangsamung, Irregularität). Die Muskulatur wird also weniger nachhaltig beeinträchtigt als die nervösen Elemente. Als Erklärung für die Erholung des Herzens nach primärer schwerer Schädigung und die Unwirksamkeit der Analeptika in den Kombinationspräparaten ist anzunehmen, daß Chinin nur eine Zeit lang resorbiert, die weitere Resorption jedoch infolge der lokalen Chininwirkung behindert wird. Durch die Muskelstarre werden Lymph- und Blutgefäße bald verschlossen. Das Herz wird bis zu einem gewissen Grad vergiftet, nach 1—2 Stunden erfolgt jedoch fast in allen Fällen Erholung und Entgiftung.

Zur Bestätigung dieser Ansicht dienen die Versuche, bei denen die gleiche Dosis Solvochin an derselben Stelle injiziert wurde wie zu Beginn. Die Injektionen erfolgten zu einem

Zeitpunkt, da das Herz sich schon wieder zu erholen begann. Es zeigte sich weder eine Beeinflussung der Amplitude noch der Frequenz der Kontraktionen. Deshalb ist anzunehmen, daß diese neuerliche Chininmenge überhaupt nicht resorbiert wird, denn das Herz erholt sich weiter.

Dagegen war eine zweite Injektion wohl wirksam, wenn sie an einer Körperstelle gemacht wird, wo die Resorption nicht gestört ist. Die erste Injektion wurde bei diesem Versuch in den Oberschenkellymphsack gemacht, die zweite in den Kehlymphsack. Der Ablauf war folgender: 1. Injektion: Vergiftung-Erholung; 2. Injektion: Vergiftung-Erholung.

Es ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, aus dem Verhalten des Frosches einen Rückschluß auf den Warmblütermuskel zu ziehen, denn beide zeigen dem Chinin gegenüber eine verschiedene Empfindlichkeit. Die Grenzkonzentration beim Esculentenmuskel liegt zwischen 1 : 25 000 und 1 zu 30 000, beim Temporariermuskel bei 1 : 50 000 bis 1 : 20 000. (10.) Der Warmblütermuskel dagegen ist viel unempfindlicher gegen Chinin.

Zusammenfassung:

Am gefensterten, mit Urethan narkotisierten Frosch wurde die Resorption und die Einwirkung des Chinins in verschiedenen Lösungsmitteln auf das Herz geprüft. Folgende Präparate und Lösungen des Chinins wurden hiezu verwendet: Chinin. hydrochl. in Wasser, Solvochin, Cardiazol-Chinin, Coramin-Chinin und zwar in einer Dosis von 5 mg/g (25%) bis 0,3 mg/g (1,25%).

Bei insgesamt 51 Versuchen erfolgte in 49 Fällen Resorption, in zwei Versuchen zeigte sich keine Wirkung am Herzen.

Die Vergiftung des Herzens äußerte sich in Pulsverlangsamung, Irregularität und Amplitudenabnahme, also in einer Nerven- und Muskelwirkung. Das regelmäßigste Symptom war die Frequenzabnahme; sie trat in allen Fällen ein. Zunahme der Diastole zeigte sich in 38 von 42 Versuchen, Irregularität als schwerstes Symptom der Vergiftung in 26 von 42 Fällen.

Stillstand der Herztätigkeit erfolgte in 11 Fällen. Er war aber von ganz verschiedener Dauer.

Bei den meisten Versuchen wurde beobachtet, daß sich nach größeren Dosen Chinin auch stärkere Vergiftungserscheinungen zeigten. Erholung, mit Zunahme der Größe der Amplituden und der Zahl der Kontraktionen trat in 42 Fällen ein.

Eine zweite Injektion der gleichen Dosis Chinin wie zu Beginn und zwar am gleichen Ort, nachdem sich das Herz schon vollständig wieder erholt hatte, blieb ohne jeglichen Erfolg; Amplitude und Frequenz nahmen weiterhin zu.

Es ist also ganz sicher, daß Chinin nur eine Zeit lang zur Resorption gelangt, die weitere Resorption jedoch infolge der lokalen Chininwirkung verhindert wird. Diese Resorptionssperre wird auf die Kontraktur der quergestreiften Muskulatur und damit der Gefäße und Lymphbahnen zurückgeführt.

Eine zweite Injektion von Chinin war dagegen wohl wirksam, wenn sie an einer anderen, intakten Körperstelle gemacht wurde, wo die Resorption nicht gestört war. Dabei kam es neuerdings zur Vergiftung des Herzens und dann allerdings auch wieder zur Erholung.

Eine gewiße Ausnahmestellung als Lösungsvermittler nimmt das Coramin ein, insoferne, als die Irregularität am Herzen nach Coramin-Chinin viel seltener als bei den anderen Mitteln zu beobachten war. Dies ist bestimmt auf den Antagonismus Coramin-Chinin zurückzuführen, denn die analeptische Wirkung des Coramins kann bis zu einem gewissen Grad der Chininvergiftung entgegen wirken. Bei Verwendung von Chinin-Cardiazol wurde das nicht beobachtet.

Ob übrigens Coramin und Cardiazol als Lösungsvermittler die Resorption von Chinin beschleunigen, ist nicht erwiesen worden.

Zum Schlusse meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. med. et phil. Konrad Schübel, Direktor des pharmakologischen Universitätsinstitutes Erlangen, für die Ueberlassung der Arbeit, deren liebenswürdiger Förderung und für die Uebernahme des Referates meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Quellennachweis:

1. Boecker Eduard: „Ueber das Verhalten des Chinins im Organismus“ (Institut Robert Koch, Berlin), biochem. Zeitschrift 103, 63 (1920).

2. Charkin A.: Bericht über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie Band 45, Seite 707, 1928.

3. Saphra: cit. von Johannessohn: Chinin in der Allgemeinpraxis unter Berücksichtigung pharmakologischer Befunde. Ausgabe 1930 und 1932.

4. Gangier: cit. nach Johannessohn.

5. Bottema: cit. nach Johannessohn.

6. Dudgeon: L. S. Journ. Royal Army Med. Comps. Bd: 36, S. 45 (1921).

7. Santesson: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 30, S. 411. (1892).

8. Dresser: cit. von Santesson.

9. Führer: Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege. Abderhalden, Hdbch. der biolog. Arbeitsmethoden Abtlg. 4 Tl. 7. St. 421.

10. Demleitner: Wirkung des Chinins auf die quergestreifte Muskulatur des Frosches, Inaug. Dissertation, Erlangen 1932.

Lebenslauf.

Ich, Else Maria Reis, wurde am 23. 12. 10 als Tochter des Verwaltungsinspektors Ludwig Reis in Hof geboren. Von 1916—1926 besuchte ich das Lyceum in Amberg (vier Jahre Vorbildungsschule, 6 Jahre Lyceum), trat von dort in die 7. Klasse der Oberrealschule über, wo ich am 21. März 1929 die Reifeprüfung ablegte. Ab 1. Mai 1929 besuchte ich die Universität München und immatrikulierte mich dort für Medizin. Nach drei Semestern kam ich an die Universität Erlangen, wo ich im Juli 31 das medizinische Vorexamen bestand. Auch die übrige Zeit meines klinischen Studiums vom November 31 bis Juli 34 verbrachte ich in Erlangen. Im November 1934 bestand ich mein mediz. Staatsexamen. Die Versuche für meine Promotionsarbeit führte ich im pharmakologischen Institut der Universität Erlangen aus. Der Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 34.